UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1949 - 1950 — N° 1

THÈSE

présentée
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de l'Université de Bordeaux

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'État)

par

Henri LAUBIE

né à Donzenac (Corrèze) le 24 Mai 1915

1.- Thèse : Etude de quelques réactions en vue de la détermination des médicaments organiques.

2.- Question proposée par la Faculté.

soutenue le 14 Mars 1950

devant la commission d'examen

MM. CHELLE, Professeur..... Président
CASTAGNOU, Professeur } Juges
GIRARD, Professeur.... }

1950

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1949 - 1950 — N° 1

THÈSE

présentée
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de l'Université de Bordeaux

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'État)

par

Henri LAUBIE

né à Donzenac (Corrèze) le 24 Mai 1915

1.- Thèse : Etude de quelques réactions en vue de la détermination des médicaments organiques.

2.- Question proposée par la Faculté.

soutenue le 14 Mars 1950

devant la commission d'examen

MM. CHELLE, Professeur..... Président
CASTAGNOU, Professeur } Juges
GIRARD, Professeur.... }

1950

Imprimerie Darracq, Avenue Louise-Darracq, Bayonne.

Doyen Honoraire ..... M. DUPÉRIÉ.
Doyen ..... M. PORTMANN.
Assesseur ..... M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique chirurgicale	MASSE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique Gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	N.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.
Médecine légale et du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DEJERINE-MARSALET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et Cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	BROUSTET.

Professeurs sans chaire :

M. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N.
Histologie	N.
Physiologie	N.
Médecine générale	N.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	J.-F. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	N.
Pediatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	N.
id.	N.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONNIER.
id.	CHAVANNAZ.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Chimie biologique	TAYEAU.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Méd. légale et méd. du travail	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPELLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

Maître de Conférences, Physique pharmaceutique ..... BLANQUET.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	MAGENDIE.
Accouchements	N.
Puériculture	VERGER.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	GOLSE.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	NEUZIL.
Parasitologie, biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Pathologie chirurgicale	VILLAR.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A Monsieur le Professeur DENIGÈS

qui a bien voulu s'intéresser à ce travail

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur CHELLE

A Monsieur le Professeur GOLSE

A Monsieur le Professeur GIRARD

A Monsieur le Professeur CASTAGNOU

A Monsieur le Professeur VITTE

INTRODUCTION

Dans le présent travail, nous proposons une méthode rapide de détermination des médicaments organiques, contribution très lacunaire au premier problème de la pharmacie : « art de reconnaître, préparer et conserver les médicaments », selon la définition classique — et aujourd'hui dépassée.

Après un exposé des essais préliminaires, d'ailleurs importants, nous indiquons les réactions qui ont paru propres à notre but par leur généralité. Elles conduisent à sérier les substances qui seront ensuite identifiées par leurs réactions spécifiques. Quelques réactifs complémentaires permettent d'atteindre les corps ayant échappé aux essais précédents. Des exemples d'analyses terminent cette première partie.

Nous esquissons ensuite l'étude des mélanges sans prétendre y apporter une solution nouvelle mais pour y trouver une justification partielle de la méthode que nous proposons. Là encore, quelques exemples illustrent les généralités.

Enfin à titre documentaire, on trouvera dans un dernier chapitre quelques caractères analytiques que nous avons utilisés.

Nous avons été guidés au cours de cette étude par l'idée qu'une analyse par réactions simples n'est pas essentiellement différente de la recherche structurale, elle se borne à déterminer un certain nombre de caractères et à grouper ces derniers, un peu comme l'on essaie de regrouper les divers produits de dégradation des corps complexes. C'est pourquoi nous avons signalé les relations existant entre les réactions observées et la structure qu'elles nécessitent, ce qui présente un double intérêt analytique et pédagogique. Par contre, pour des raisons pratiques, nous avons préféré des réactions empiriques fidèles à des techniques explicitées lorsque celles-ci s'avèrent inconstantes ou d'exécution délicate.

Nous espérons ainsi faciliter la tâche du praticien et celle de l'étudiant préparant des concours où figurent des analyses qualitatives de médicaments.

Essais préliminaires

I. — CARACTERES ORGANOLEPTIQUES

On note l'aspect, la couleur, l'odeur de la substance à analyser, l'appréciation de la saveur doit être pratiquée avec précaution à cause de la causticité (acides, anhydrides, sulfures...), et de la toxicité (aconitine...). Il y a donc parfois lieu de différer cette épreuve jusqu'à ce que l'analyse ait indiqué l'absence de ces substances dangereuses.

Il n'est pas actuellement possible de rattacher étroitement la saveur à la structure ; nous rappellerons seulement :

— la saveur sucrée de certains sels de plomb, de glucinium, de dérivés polyhydroxylés : oses, osides, polyalcools, résorcinol, de quelques salicylates, de la saccharine et de la dulcine.

— la saveur acide due en général aux corps carboxylés.

— la saveur salée, plus rare chez les corps organiques : sels alcalins en général.

— la saveur amère, fréquente chez les alcaloïdes et les lactones.

A l'occasion de cet essai, il est important de rechercher les anesthésiques locaux en déposant une trace de substance ou mieux une goutte de la solution sur l'extrémité de la langue.

II. — FLAMMES

1° Une trace de substance déposée sur un tortillon de papier filtre humecté d'acide chlorhydrique est portée dans la flamme d'un Bunzen. On note les colorations dues aux métaux ; en outre une flamme verte peut être due au bore et à quelques dérivés chlorés ou nitrés.

2° L'essai de Belstein au fil de cuivre indique la présence des halogènes. Certaines substances soufrées (méthionine) sulfurent le cuivre qui fond en un globule comme dans l'ancien procédé de préparation des grenailles par sulfuration partielle.

III. — CHAUFFAGE

On chauffe quelques mmgr. de substance dans un petit tube pour essais minéralogiques ou encore dans un tube à hémolyse ; on peut observer :

1° *Une déflagration* qui conduira à rechercher les chloramines, les esters nitriques, certains dérivés nitrés.

2° *Une sublimation* ou une condensation après fusion, sur les parties froides du tube. Dans ce cas on devra tenter une microsublimation selon la méthode de Denigès (17,1-384). Une parcelle de substance est placée sur une lame porte-objet que l'on chauffe avec une petite flamme, un carton d'amiante perforé permettant de limiter la zone de chauffage ; une seconde lame porte-objet est disposée au-dessus de la première dont elle est séparée par des fragments d'allumettes ; elle supporte une grosse goutte d'eau qui sert de réfrigérant. On opère lentement et l'on compare les microcristaux obtenus avec

ceux que fournissent les corps présentant les mêmes propriétés décelées dans l'analyse générale.

3° *Un noircissement* qui est une preuve de la présence d'au moins deux atomes de carbone dans la molécule de la substance examinée. Quelques corps minéraux (sels de cuivre, métavanadates) noircissent en donnant des oxydes solubles dans les acides.

Notons que si ce corps est volatil ou sublimable, il faut chauffer le tube en divers points au-dessus de la substance. Pour les corps très volatils on note la combustibilité ; la recherche du carbone peut dans ce cas nécessiter une technique plus précise (33).

Remarquons en outre qu'au début du chauffage on peut observer une coloration violacée avec la quinine et les sulfamides ce qui a conduit à la détermination de ces dernières (34).

4° *Formation d'un enduit brillant* d'un aspect métallique, au-dessus de la région chauffée ; il s'agit généralement d'un anneau d'arsenic ou de mercure qu'il ne faut pas confondre avec les dépôts carbonés brillants.

5° *Dégagement gazeux, odeur :*

A. — Odeur due à des corps facilement identifiables par leurs caractères organoleptiques ou par des procédés simples à l'aide de papiers-réactifs.

Dégagement observé	*Réactif de contrôle*	*Corps générateur*	*Exemples*
Hydrogène sulfuré	Nitro prussiate de sodium et ammoniaque	Substances soufrées	Acide sulfanilique Thiazomide Aminothiazol
Ammoniac	Réactif de Nessler	Sels d'ammonium Amides Pipérazine	Urée Thiosinamine Sulfanilamine
Iode	Empois d'amidon	Dérivés iodés	Diiodoforme
Méthanal	R. de Shiff en milieu chlorhydrique	Polyoxyméthylènes	
Acroléine	id.	Dérivés du glycérol	Glycerophosphates Lipides
Pyridine	Réaction de Spaku	Pyridine-carboxylates et dérivés	Vitamine P. P. en milieu alcalin
Nitrobenzène		Composés benzèniques facilement oxydables	Marétine
Phénol		Salicylates alcalins	
Gaïacol		Thiocol	

Les aldéhydes bisulfités donnent de l'anhydride sulfureux mais ces corps sont pratiquement inusités en pharmacie.

B. — Odeur ne pouvant en général être rattachée à un corps défini ou d'identification délicate.

Odeur	*Corps générateurs*	*Exemples*
Alliacée	Pyridine - carboxylates Corps soufrés	(Voir ci-dessus) Trional Méthionine
	Composés arsenicaux	Stovarsol
Rance	Savons Acides biliaires	
De pain brûlé	Certains corps polyhydroxylés	Tartrates Oses
De corne brûlée	Très nombreux corps azotés	
De tomate (amylamine)	Leucine	
Rappelant le thym	Camphorates alcalins et alcalino-terreux	
Rappelant le thuya	Silénan	
De cannelle	Cinnamates	
Aromatique agréable	Substances diverses	Lactophène, quinine, Atophan, Eucaïne A...
De camphre	Dérivés du camphre Chlorétone	Camphre monobromé

Lorsqu'on étudie un corps acide il y a souvent intérêt à refaire cet essai en milieu sodique ; par exemple on détectera facilement ainsi l'acide camphorique.

IV. — INCINERATION

L'incinération est praticable dans le tube qui a servi à l'essai précédent mais il est plus rapide d'opérer dans une capsule de porcelaine.

Si l'on obtient des cendres en quantité appréciable on essaiera de les dissoudre dans l'acide acétique, puis dans l'acide azotique et enfin dans l'eau régale.

Dans les solutions obtenues on cherchera les métaux par voie chimique, microchimique ou spectroscopique. Les mélanges complexes étant rares, cette détermination est rapide. Pratiquement on retrouve tous les métaux sauf le mercure.

Ne pas oublier de noter le cas échéant la couleur des cendres à froid et à chaud (oxyde de zinc, oxyde de titane).

V. — SOLUBILITE

1° On essaie de dissoudre la substance dans l'eau, et, même dans le cas d'insolubilité apparente, on apprécie le pH à l'aide d'un indicateur universel. Puis on tente la dissolution dans ClH 2N, dans HONa 2N, et, pour les corps non hydrosolubles dans CO3Na2 à 10 %.

Un corps soluble en milieu acide et reprécipitable en milieu alcalin (et inversement) est très souvent justiciable de l'identification microcristalline (11,57, 129). Il peut être avantageux d'utiliser NH3 et SO4H2 [4].

Sont solubles dans les acides . les bases organiques.

Sont solubles dans les alcalis : les acides, amides, hydantoïnes, certains dérivés puriques, les phénols, ces derniers généralement insolubles dans CO3Na2.

A l'occasion de ces essais de solubilité on pourra noter un développement de l'odeur propre du corps étudié, surtout à chaud, ou une odeur nouvelle. C'est ainsi qu'une solution aqueuse chaude de méthionine a une odeur de bouillon, la vitamine B1 donne une odeur particulière. En milieu acide, des acides volatils sont déplacés et décelables par leur odeur, la terpine se transforme partiellement en terpinéol. En milieu alcalin, on peut noter l'extinction d'une odeur d'ester (par exemple celle du salicylate de méthyle) ou la libération d'une amine (voir le groupe de corps réagissant avec HONa).

2° On essaie la solubilité dans quelques solvants organiques : alcool, éther, chloroforme, acétone et l'on note si par évaporation spontanée d'une goutte de ces solutions on obtient des cristaux susceptibles d'être identifiés au miscroscope.

VI. — RECHERCHE DES ELEMENTS

Muni des indications fournies par les essais préliminaires, on recherchera les éléments par les méthodes classiques que nous rappellerons brièvement.

1° *Attaque magnésienne :*

On chauffe dans un tube à hémolyse quelques mmgr. de substance avec 5 à 10 parties du mélange à parties égales de magnésium en poudre et de carbonate de magnésium ; le tube encore chaud est plongé dans 10 cm^3 d'eau, on mélange et on filtre.

a) une partie de la solution est portée à ébullition avec un cristal de sulfate ferreux (si le soufre est en quantité notable, ce qui se traduit par un précipité noirâtre, il est nécessaire de faire bouillir au moins

deux minutes) puis on acidifie par l'acide chlorhydrique dilué. La formation de bleu de Prusse décèle l'azote.

b) le soufre transformé en sulfure est recherché sur deux autres parts de la solution à l'aide du nitroprussiate de sodium et de l'acétate de plomb.

c) Enfin sur une quatrième partie on cherche les halogènes par le nitrate d'argent après avoir acidifié par l'acide nitrique et porté à l'ébullition pour chasser l'acide cyanhydrique et vérifié l'absence de sulfocyanure éventuellement formé.

2° *Fusion nitratée :*

Recherche des Halogènes, du Soufre, du Phosphore... Dix à vingt mg. de substance sont fondus avec deux parties de nitrate de potassium, on reprend par l'acide nitrique dilué et on cherche les halogènes par le nitrate d'argent, les sulfates par le nitrate de baryum, les phosphates et les arséniates par le réactif nitro molybdique, l'antimoine par le sulfure de sodium après avoir neutralisé puis acidifié par l'acide chlorhydrique.

3° *Recherche du fluor et du bore :*

Le fluor et le bore seront cherchés après calcination alcaline, les métaux après calcination simple comme il a été indiqué aux essais préliminaires.

Remarque :

On peut utiliser les méthodes de Delépine : micro-kjeldalhisation pour la recherche de l'azote (2), fusion avec le manganite de potassium pour quelques éléments (2) et les méthodes de Rosenthaler : recherche du brome par attaque sulfo-manganique.

VII. — RECHERCHE DES IONS MINERAUX

On utilise les réactifs usuels de la chimie minérale en tenant compte de leur action sur les corps organiques ainsi que nous l'indiquerons dans la suite. Nous noterons seulement ici les faits suivants :

Le sulfure de sodium donne des colorations avec le chloral, la spartéine ;

Le nitrate d'argent donne des colorations à froid avec le pyramidon, le paradiaminophénol, le sulfarséno-benzol ; à chaud avec la paradibenzothiazine et ses dérivés. En outre il précipite les arsénobenzols thérapeutiques ou est réduit par eux (16).

L'ammoniaque donne une coloration bleue avec le paradiaminophénol, une coloration rouge avec les oxyméthylanthraquinones.

ANALYSE GENERALE

PREMIERE PARTIE

Corps purs

Après les essais préliminaires on cherche à recueillir le maximum de renseignements sur le corps à analyser en le soumettant à divers réactifs ; les plus généraux nous ont paru être les suivants :

1° Le chlorure ferrique pour les phénols et quelques acides.

2° L'hydroxyde de sodium pour les amines, les oses, les esters.

3° La solution iodo-iodurée pour les bases organiques.

4° L'hypobromite de sodium pour les sulfamides.

5° Le sulfate de cuivre qui, outre quelques réactions particulières, permet en milieu alcalin la recherche des réducteurs.

6° Le nitro-prussiate de sodium pour la recherche de quelques corps, surtout cétoniques.

En se basant sur les phénomènes observés on peut ainsi sérier un grand nombre de corps. On peut être amené à préciser un caractère à l'aide de réactions complémentaires, indiquées ensuite, qui permettent aussi la détection des quelques substances qui échappent aux réactifs généraux. L'identification définitive sera basée sur les propriétés physiques et chimiques indiquées dans la littérature. (Voir la bibliographie.) Même en disposant seulement du Précis de Chimie analytique de Denigès, Chelle, Labat, et du Traité de Pharmacie Chimique de Lebeau et Courtois, on peut identifier par la méthode qui va être décrite un grand nombre de médicaments.

FORMULE DES PRINCIPAUX REACTIFS

Chlorure ferrique :

Solution concentrée : solution officinale environ 2M.

Solution diluée : dilution au vingtième de la précédente.

Hydroxyde de sodium :

Lessive de soude D = 1.33 : environ 12 N.

Solutions iodo-iodurées :

Solution concentrée 0.5 N.

Solution diluée 0.1 N.

Hypobromite de sodium :

Solution de 5 cm^3 de Brome dans 50 cm^3 de lessive de soude et 100 cm^3 d'eau.

Sulfate cuivrique :

Solution 3.5 gr. % du pentahydrate avec 0.1 cm^3 d'acide sulfurique.

Solution tartroalcaline :

15 gr. de sel de Seignette et 30 cm^3 de lessive de soude non carbonatée pour 100 cm^3.

Eau oxygénée officinale à 3 gr. de H^2O^2 pour 100 cm^3.

Nitrite de sodium :

Solution à 6.9 gr. %, environ M.

Nitroprussiate de sodium : solution à 10 %.

Acide picrique :

Solution saturée.

Sulfate mercurique :

(Réactif de Denigès), solution de 5 gr. d'oxyde mercurique dans 120 cm^3 d'acide sulfurique dilué au sixième.

Acide sulfurique :

Pur, environ 36 N.

Acide nitrique :

D = 1,38 environ 13.7 N.

Acide acétique :

Cristallisable, environ 17.3 N.

Acide chlorhydrique :

Environ 12 N.

Ammoniaque :

Environ 15 N.

Chlorure mercurique :

Solution saturée.

Ferro et ferri-cyanure de potassium :

Solutions à 10 %.

GROUPE DU CHLORURE FERRIQUE

Quelques cg. de substance sont mis en solution ou en suspension dans 4 cm^3 d'eau. Le liquide doit être neutre ou acide, dans le cas contraire, on neutralise par ClH dilué. On divise en quatre parts.

I. — CHLORURE FERRIQUE SEUL

La première part est traitée par une goutte de solution diluée de chlorure ferrique (dilution au vingtième de la solution officinale), on note les phénomènes observés. Si rien n'est apparent, on ajoute une goutte de réactif concentré, on ne chauffe qu'ensuite. On peut observer :

1° *Un précipité.*

Acide benzoïque, camphorique, thyminique (P) (*).

Chamois :

Allochrysine (S,Au).

Nesdonal (S).

Ocre :

Atoxyl (As), anhydrométhylène-citrates.

Jaune :

Uroselectan (I).

Rouge :

Orsanine.

A chaud les acétates et formiates donnent des sels basiques rougeâtres.

Brun ou violet brun :

Fontamide (S).

Blanc à chaud :

Thiosinamine (S).

2° *Une coloration :*

Un très grand nombre de corps donnent des réactions colorées avec le chlorure ferrique, parfois aussi un précipité s'ils sont en grande quantité. Les conditions opératoires faisant largement varier les colorations, il est nécessaire de compléter l'identification en opérant selon les techniques précises des auteurs (citées notamment in 33, 42, 22).

Ceci explique que nous ayons fait figurer un même corps dans plusieurs des paragraphes suivants.

Coloration rouge :

Acides : formique, acétique, sulfocyanique, méconique, béta-cetoniques, quelques acides aminés (glycocolle, méthionine). Dérivés de l'acide bêta-pyridine-carboxylique (vitamine P.P., coramine).

Les colorations fournies par les acides sulfocyaniques et méconique sont ethérosolubles mais dans ce cas seul est décoloré par les réducteurs (C12Sn ou SO4H2 + Zn) le sulfocyanure ferrique.

Phénols : Pyrogallol (vire au bleu par addition d'acétate de sodium) Thiols.

Divers : Antipyrine et ses dérivés, dibenzoparathiazine et ses dérivés (S) Vitamine B6. Auréomycine.

Coloration violette :

Acides : salicylique, para-amino-salicylique, gallique, thiomalique,

(*) Nous notons entre parenthèse les éléments autres que C, H, O, N, facilitant l'orientation de l'analyse.

(S), et antimoniothiomalique (S, Sb) ces deux derniers à condition d'opérer en milieu neutre (on peut tamponner par l'acétate de sodium. (*)

Phénols : Benzophénol, résorcinol, pyrogallol, phloroglucinol, tanins et dérivés, alpha-naphtol (en milieux aqueux).

Hermophène (Hg, S)

Citrophène (après une coloration brune fugace)

Novarsenobenzol (As), sulfarsénol (As), Fontarsol (As ; Cl)

Phloridzoside.

Divers : Pyramidon (coloration fugace) et ses dérivés (allonal, etc).

Coloration verte :

Dérivés phénoliques ne renfermant pas d'azote :

Pyrocatéchol, Thiocol (S) à ébullition, Acétyltanin, Hydroquinone (coloration très fugace), créosote, bêta-Naphtol en milieux aqueux (**), Rutoside.

Dérivés phénoliques renfermant de l'azote :

Adrénaline en milieu acide, benzidine, colchicine, gallanilide.

Dérivés hydroxylés quinoléiques :

Sunoxol, Vioforme (Cl, I), Binoxol (Bi), Thalline (tetrahydroparaméthyloxyquinoléine)), Mixiod (S, I).

Coloration bleue :

Corps non azotés :

Tanins, acétyltanins, vanilline, créosote et dérivés (carbonate de créosote) pyrogallol (vire au rouge), acide gallique.

Corps azotés :

Benzidine, Morphine, gallanilide, Binoxol (Bi), Lorétine (S, I).

Ferrocyanures, Quinaseptol (S), cystéine (S).

Coloration jaune :

Obtenue avec une goutte de réactif dilué : acides-alcools, notamment lactique, citrique, tartrique, phénylglycolique.

L'acide oxalique donne une réaction très faible (33, p. 85).

Ganidan.

Coloration brune :

Salicoside, gaïacol.

A chaud de nombreux corps donnent des colorations brunes sans gros intérêt analytique. Rappelons aussi que les ions ferriques libèrent l'iode des iodures.

(*) Les paraoxybenzoates commerciaux donnent une légère coloration violette par le chlorure ferrique.

(**) En présence d'alcool les naphtols donnent des colorations différentes (17, 1, 263).

II. — CHLORURE FERRIQUE ET EAU OXYGENEE

A 1 cm^3 de solution ou de suspension aqueuse du corps à analyser on ajoute une goutte de solution ferrique et deux gouttes d'eau oxygénée. On porte à ébullition. Dans le cas où l'on dispose de peu de substance on peut se servir de l'essai précédent. On obtient :

1° *Une odeur :*

d'amande amère : acide cinnamiques, phénylglycolique.
de quinone : quelques phénols et dérivés.
aromatiques : Propivane.
alliacée : pénicilline.

2° *Un dégagement d'iode :*

Iodures, quelques dérivés iodés : Urosélectan.

3° *Une coloration :*

Brune :

Arbutoside, phénylglycolates.
Corps renfermant du soufre : acide sulfanilique, thiocol, sulfamides.

Rouge :

Paraminobenzène-sulfamide.
Dibenzoparathiazine et dérivés.

Violette :

Saccharine (S), Cryogénine et marétine (violet brun).
Acide benzoïque.
Pour ce dernier la réaction n'est fidèle que si l'on suit strictement la méthode de Denigès. (17, I, 241.)

Remarques.

1° Une troisième partie de la solution ou de la suspension aqueuse peut servir à l'hydrolyse des osides : on la traite par une goutte de réactif au chlorure ferrique et deux gouttes d'acide chlorhydrique. On porte au bain-marie bouillant pendant une demi-heure en remplaçant si besoin l'eau évaporée. Après refroidissement on précipite le fer par addition de carbonate acide de sodium en solution saturée ; on filtre. Le filtrat servira à la recherche des oses (voir groupe de la soude et du sulfate cuivrique).

2° La quatrième part servira éventuellement à noter les variations de coloration fournies par le chlorure ferrique en neutralisant puis alcalinisant par l'acétate de sodium ou la solution tartro-alcaline. Dans ces conditions l'adrénaline donne des teintes violet-mauve, le pyrogallol une coloration bleue.

Quelques cg. de substance sont mis en suspension ou en solution dans 4 cm 3 d'eau ; on divise en quatre parts.

I. — SOUDE SEULE

On ajoute à la première part, goutte à goutte, 1 cm3 de lessive de soude. Les corps à fonction acide indiqués lors des essais préliminaires se dissolvent. On note les phénomènes observables à froid puis à l'ébullition :

1° *Un précipité*

Si, partant d'une solution, on obtient un précipité, on se trouve en présence d'une base organique ou d'un cation précipitant en hydroxyde ou en sel basique. Rappelons que Sn, Zn, Al, Be, sont solubles dans un excès de soude de même que des bases possédant une fonction phénol ou amide.

La saponification des esters peut conduire à des sels peu solubles en milieu sodique.

2° *Un dégagement gazeux ou une odeur*

a) *d'amoniaque*
sels d'ammonium, urotropine, nitriles, uréides, amides, uréthanes, barbituriques, sulfamides non substituées ;

b) *d'amine volatile* détectable à l'odeur :
méthylamine : éserine, il se forme du carbonate de sodium dans la solution
triméthylamine : (pour son identification voir 17, 1, 119) choline, pilocarpine.
Diéthylamine : acétylarsan (As), Antergan.

c) *odeur d'un alcool*, plus sensible après dilution : Scuroforme (libération du butanol normal) ;

d) *odeur d'acétone :* chlorétone ;

e) *odeur d'acétophénone :* lobéline ;

f) *odeur de savon :* auréomycine, acides gras de poids moléculaire élevé et leurs esters.

3° *Une disparition de l'odeur propre :*

Il s'agit en général d'un ester qui est saponifié (voir plus loin l'essai de saponification).

5° *Une fluorescence :*

bleue : esculoside.

violette : bêta-naphtol.

5° *Une coloration :*

Rouge : pyrogallol, pyrocatéchol, picrotoxine, oxyméthylanthraquinones, indicateurs divers : phénolphtaléine.

Verte : resorcinol, apomorphine ; à chaud : ésérine.

Bleue : salophène (vire au rouge par ébullition).

Jaune : vitamine B1, phénols et dérivés phénoliques arsénicaux, dérivés nitrés : chloromycétine.

A ébullition les aldéhydes, oses et osides donnent des colorations jaunes ou brunes.

brune : aminophénols. phénols (hydroquinone) et dérivés (le dermatol donne une coloration brune-violette), alpha-aminothiazol.

Remarque :

En ajoutant à cet essai deux gouttes de solution d'acétate de plomb on détecte par formation de sulfure les composés à soufre labile : fonction thiol, disulfures.

II. — SOUDE ET CHLOROFORME

A 1 cm^3 de solution ou de suspension on ajoute 1 cm^3 de lessive de soude et dix gouttes de chloroforme, on agite et on divise deux parts ; l'une est chauffée directement, l'autre après addition de 5 cm^3 d'éthanol.

Les phénols donnent des colorations variables suivant leur concentration. Ces essais sont surtout utiles pour détecter les naphtols et leurs dérivés qui donnent des colorations bleues ou bleues-vertes. Dans ce cas on a intérêt à pratiquer un nouvel essai en milieu presque anhydre (KOH alcoolique).

Les amines primaires donnent des carbylamines à odeur très désagréable.

Inversée, la réaction précédente permet de détecter les dérivés trihalogénés au même carbone.

III. — SAPONIFICATION

1° *En milieu aqueux :*

On fait bouillir pendant quinze à trente minutes quelques cg. de substance avec 1 cm^3 de lessive de soude et 3 cm^3 d'eau, en limitant les pertes par évaporation au moyen d'un long tube de verre servant de réfrigérant ascendant.

Après refroidissement, on acidifie par ClH 2N et l'on recherche les produits de la saponification par la méthode classique : extraction

par l'éther qui dissout les phénols et les acides, ceux-ci étant séparables par dissolution dans une solution à dix pour cent de carbonate de sodium ; ceux-là étant solubles dans HONa 2N.

Les corps ainsi extraits seront soumis à l'analyse générale. Notons que si l'acidification primitive donne lieu à un dégagement notable d'anhydride carbonique il y a lieu de rechercher les esters carboniques et carbamiques ; uréthanes, éserine.

2° *En milieu alcoolique :*

La saponification par KOH alcoolique est parfois utile car elle est plus complète, mais si l'on saponifie ainsi un ester méthylique on aboutit à un équilibre entre les corps réagissants : il y a donc substitution partielle des radicaux méthyle et éthyle (40).

Notons en même temps que KOH alcoolique donne des colorations variées avec les phénols et une coloration rose avec la santonine.

Remarques :

I. — Les dérivés trihalogénés au même carbone subissent la scission alcaline dont les termes ultimes sont outre l'halogénure de sodium :

le formiate de sodium dans le cas des trihalogèno-méthane ;

le carbonate de sodium dans le cas des trihalogéno-acétates ;

l'acétone (à recueillir par distillation) dans le cas de la chloréthone.

I. — La recherche des alcools inférieurs issus de la saponification nécessite une distillation, mais les esters de l'éthanol sont faciles à détecter en traitant à chaud 5 cg. de substance par 0,5 cm^3 d'anhydride acétique et quelques gouttes d'acide sulfurique, il se forme de l'acétate d'éthyle décelé par son odeur. La réaction est plus sensible en suivant la technique de Malmy (32) : on chauffe peu et on bouche le tube ; une demi-heure plus tard on recherche l'odeur. Ajoutons que la dilution aqueuse est alors favorable à l'essai olfactif ; d'autre part ne pas confondre les odeurs des divers acétates : le scuroforme ainsi traité donne de l'acétate de butyle.

GROUPE DU REACTIF IODO-IODURE

A 1 cm^3 de solution ou de suspension on ajoute une goutte d'iode 0,1N puis après avoir noté l'effet obtenu quelques gouttes d'iode 0,5N. Si le milieu n'est pas initialement acide on l'acidifie par l'acide acétique.

I. — ESSAI DIRECT

On remarque :

1° *Une décoloration :*

Outre des réducteurs divers : sulfites, thiosulfates, méthylarsinates, on peut avoir affaire aux groupements :

thiol : thiomalates,
thiouréique : thiosinamine,
énediol : acide ascorbique,
sulfinique : fontamide, novarsénobenzol,
mercurohydroxyle : hermophène.

Parfois on obtient en outre un précipité blanc : hermophène (Hg), Nesdonal (S).

2° *Une coloration :*

Rose ou rouge : triphénols, gallanilide, paradiaminophénol, glycogène.
Bleu violette parfois très foncée :

Amidon (coloration thermolabile), Pyramidon (coloration thermostable).
Narcéine, acide cholique.
Dibenzoparathiazine et dérivés (après ébullition) (S).

Verte : alpha-naphtol en milieu aqueux, citrophène, lycétol.
Jaune : marétine, cryogénine.
Brune : tanins, acétyltanins, glycogène.
Noire : ammoniaque, sel d'urotropine.

3° *Un précipité :*

Outre les précipités blancs indiqués au paragraphe I, certains corps cités ci-dessus conduisent à des précipités colorés s'ils sont en quantité suffisante. Mais en général on aura affaire à des alcaloïdes, et plus généralement aux bases organiques (y compris les dérivés quinoléiques hydroxylés : sunoxol, binoxol, vioforme) aux polypeptides, à quelques sulfamides (Dagénan). Avec un excès de réactif le pyramidon précipite. Les précipités sont bruns.

A noter aussi un précipité
verdâtre : indol, véronal,
orangé : pipérazine,
noir : benzidine, citrophène.

Remarque :

L'ion I- du réactif précipite les ions suivants :
Pb, Ag, Hg, Tl, Cd, parfois Bi.

II. — ADDITION DE SOUDE

A l'essai précédent on ajoute encore dix gouttes de réactif iodo-ioduré puis peu à peu de la lessive de soude. On observe :

1° Un précipité :

Brun rouge : sels de Mg (réaction de Schlagdenhaufen).

Quelques phénols et dérivés phénoliques ; le thymol donne ainsi l'aristol ;
citrophène (précipité rouge brique).

Brun noir : sels de Mn.

Jaune : souvent très faible mais à nette odeur d'iodoforme : alcool, acétone, uréthane.

2° *Une coloration :*

Carmin avec fluorescence verte : adrénaline.
Violette : alpha-naphtol.
Brune : Tanins, acétyl-tanins.

3° *Une odeur :*

D'iodoforme : voir ci-dessus le premier paragraphe.
Aromatique : éphédrine.

GROUPE DE L'HYPOBROMITE DE SODIUM

A 1 cm^3 de solution ou de suspension aqueuse contenant quelques milligrammes de la substance à analyser on ajoute *goutte à goutte* 1 cm^3 *de réactif*.

On peut observer à froid puis à chaud :

1° *Une décoloration du réactif :*

Sels d'ammonium, amines primaires, streptomycine, acides aminés, acide urique.

Ce phénomène se produit parfois avec des solutions initialement colorées : binoxol.

Il peut arriver que l'on constate d'abord une décoloration du réactif, puis lorsque le réactif est en excès une coloration nouvelle : tyrosine.

2° *Un dégagement gazeux :*

D'oxygène : péroxydes.
D'azote : sels d'ammonium, amides, hydrazines.

3° *Une odeur :*

D'iodoforme : composés iodés et méthylés ou éthylés.
D'amandes amères : antipyrine, pyramidon, atropine, hyosciamine (30).
Aromatique, agréable : éphédrine, pyramidon, octométine.
De champignon : lactophène.
Benzénique, désagréable : marétine.

4° *Une coloration ou un précipité coloré :*

Denigès a montré que l'hypobromite donne des réactions colorées avec l'acide hippurique (17, 1, 240 et 11, 57) certains phénols (17, 1, 203), les sulfamides (13).

La réaction peut être essayée sur tout corps possédant un noyau benzénique et une fonction amide ou amine. Les colorations obtenues varient du jaune ou brun rouge suivant les substances et leurs concentrations. (*)

a) *Corps non azotés :*

Phénols : pyrogallol,
alpha et bêta naphtols,
chrysophanol (coloration noire),
xeroforme (I).

Coloration jaune par ébullition prolongée (due à l'alcalinité du réactif) : oses, ascorbates.

b) *Corps azotés non soufrés :*

Acétanilide, cryogénine, marétine, lactophène, citrophène ; orthoformes, scuroformes, benzidine, gallanilide, (groupement C^6H^5-NH^2).

Histidine, benzylimidazol, émétine, paradibenzothiazine et dérivés, vioforme, lycétol.

Acide hippurique (groupement C^6H^5-CO NH)

Novocaïne, butelline, acide para-amino-salicylique (groupement H^2N-C^6H^4-COO-)

c) *Corps azotés soufrés :*

sulfamides.

thiazomide, dagénan, silénan, albucid, paraminobenzènesulfamide.

Remarques :

1. — Certains métaux donnent lieu à des précipités notamment :

Mg en présence d'iodure (réaction de Schlagdenhaufen),

Mn qui donne des oxydes de manganèse et par ébullition prolongée du permanganate.

Au qui donne un précipité noir (allochrysine).

2. — L'essai précédent par évaporation et calcination permet la recherche du soufre oxydé en sulfate.

3. — L'addition de ClH à un autre essai peut donner des dérivés bromés peu solubles.

GROUPE DU SULFATE DE CUIVRE

Quelques cg. de substance sont mis en solution ou en suspension dans 4 cm^3 d'eau ; on divise en quatre parts.

(*)En milieu sodique le ferricyanure de potassium donne avec les sulfamides des colorations analogues à celles que donne l'hypobromite de sodium.

(**) Pour différencier les orthoformes, voir Denigès B. S. P. Bx 1898 p. 353.

La première part est traitée par une ou deux gouttes de réactif ; on fait un témoin. On peut observer :

1° *Un précipité :*

Blanc : il s'agit en général d'un acide organique précipité par la légère acidité du réactif. La pénicilline G donne un précipité blanchâtre. La thiosinamine (S) précipite à l'ébullition.

Vert : Atoxyl (As) glycérophosphates (P), acides organiques.
Quelques sulfamides si le pH est convenable (dans le cas où la présence du soufre et l'essai à l'hypobromite rendent probable la présence des sulfamides on fera un nouvel essai dans les conditions voulues (34).

Violet : sulfathiazol (cf. la remarque précédente).

Jaune : sels de phénylhydrazine, xanthogénates.

Bleu clair : quelques acides organiques : acide cinnamique.

Remarques :

1° L'ion SO^4 précipite Ba, Ca, Sr, Hg, Pb et quelques bases organiques : Berbérine, benzidine.

2° L'ion Cu précipite As O^3 et libère l'iode des iodures.

2° *Une coloration :*

Bleue ou violette : par formation de complexes si le milieu est légèrement alcalin, dans le cas contraire on alcalinisera avec précaution par l'acétate de sodium puis la soude.

L'attention est surtout attirée sur :
les polyamines : éthylène-diamine, et dérivés (aminophylline) ;
les corps polyhydroxylés : glycérol, tartrates, streptomycine ;
les dérivés pyridiques : pyridine, coramine, vitamine, P. P. ;
les thiomalates, les dérivés de la diéthanolamine, les corps biurétiques ;
l'éphédrine (coloration éthéro-soluble), les barbituriques.

Verte : acides gras.

Rouge : paradiaminophénol,
cryogénine, marétine, dont nous verrons plus loin une réaction plus sensible.

II. — SULFATE CUIVRIQUE ET EAU OXYGENEE

A 1 cm^3 de solution ou de suspension on ajoute une goutte de réactif cuivrique et deux gouttes d'eau oxygénée ; à froid ou à chaud on obtient :

1° *Un précipité :*

Voir le paragraphe précédent (1°).

2° *Une coloration :*

Rouge : Cryogénine, Marétine.

Dibenzoparathiazine (Phénégic) et ses dérivés (Diparcol, Phénergan) A chaud des teintes beaucoup moins intenses sont données par la quinine, la quinidine, le sunoxol (coloration brun-rose), le novarsénobenzol.

Rouge orangée : Allonal.

Brune : Phénols divers et dérivés : arbutoside, paroxybenzoates...

Les colorations brunes ou jaunes sont données par de nombreux corps et ne présentent qu'un intérêt restreint.

Violette : citrophène ; pyramidon.

De plus une coloration violette peut être obtenue par addition d'une goutte de chlorure ferrique dilué (oxydation partielle de l'acide benzoïque en acide salicylique).

3° *Une fluorescence :*

La vitamine B1 donne une fluorescence bleue, plus visible par addition de 10 cm^3 d'eau. Cette fluorescence est insoluble dans le chloroforme, il ne s'agit donc pas du thiochrome qui d'ailleurs est doué d'une fluorescence violette et se forme en milieu alcalin.

4° *Une odeur :*

de quinone : quinine, phénols.
d'aubépine : atropine, hyosciamine.
alliacée : pénicilline (S).

III. — SULFATE CUIVRIQUE EN MILIEU TRES ALCALIN

A 1 cm^3 de solution ou de suspension neutre on ajoute deux gouttes de réactif cuivrique et deux gouttes de solution tartroalcaline, on fait un témoin, on observe :

1° *Une coloration :*

Voir précédemment (premier paragraphe). La coloration propre du réactif masque souvent les autres.

A chaud l'acide urique donne une coloration violacée fugace avant de réduire le réactif.

L'éphédrine donne la réaction rappelée plus haut.

2° *Une réduction :*

a) *à froid :* acide ascorbique, nesdonal (S), cryogénine, marétine.
La réduction à froid peut se traduire simplement par un précipité vert.

b) *à chaud :* osides réducteurs et oses.
aldéhydes, pénicilline.

picrotoxine.
quelques phénols.

Remarques :

1° Les corps à soufre labile donnent un précipité brun noir de sulfure de cuivre : thiosinamine ; fontamide.

2° Les sels de Mn réduisent les liqueurs tartroalcalines.

3° Les essais pratiqués au « groupe de la soude » auront indiqué si l'alcalinité seule fournit une réaction colorée, dans ce cas il peut y avoir composition avec la couleur bleue du réactif (phénol-phtaléine, oxyméthylanthraquinones).

4° L'essai par le réactif cuproalcalin sera répété après hydrolyse acide effectué soit, comme il a été indiqué, par l'acide chlorhydrique en présence de chlorure ferrique, ou mieux par l'acide sulfurique (une goutte), on chauffe quelques minutes et on alcalinise ensuite par le réactif cuproalcalin. Dans le cas d'un milieu non initialement réducteur on détecte ainsi les osides.

IV. — SULFATE CUIVRIQUE ET THIOCYANATE D'AMMONIUM

La réaction de Spaku étudiée par Golse (24, 25) permet de déceler quelques amines aromatiques, le cycle pyridinique, et, ainsi que nous l'avons constaté, le cycle pipéridique. Les cas les plus intéressants sont ceux où la matière colorante formée est soluble dans le chloroforme.

A 1 cm^3 de solution ou de suspension on ajoute une goutte de réactif cuivrique et une à quatre gouttes de solution saturée de thiocyanate d'ammonium, on observe :

1° *Une coloration ou un précipité vert :*

Soluble dans le chloroforme : pyridine, coramine.
Insoluble dans le chloroforme : aniline, vitamine P. P.

2° *Une coloration ou un précipité rougeâtre :*

Soluble dans le chloroforme :

Cicutine, dolosal, lobéline, atropine, cocaïne, néoantergan.

La strychnine donne aussi cette réaction.

Les dérivés de la dibenzoparathiazine, très oxydables, donnent une coloration assez analogue.

Insoluble dans le chloroforme :

Quelques alcaloïdes : émétine, quinine. (Dans ce dernier cas le précipité s'agglomère en une masse élastique.)

On voit, sans que ce soit une règle générale (probablement à cause des autres fonctions basiques), que le cycle pyridinique conduit à des colorations vertes et le cycle pipéridique à des teintes rougeâtres.

GROUPE DU NITRO-PRUSSIATE DE SODIUM

Quelques cg. de substance sont mis en solution ou en suspension dans 6 cm^3 d'eau, on divise en deux parts inégales : 1 et 5 cm^3.

I. — NITRO-PRUSSIATE DE SODIUM EN MILIEU AMMONIACAL

La première part (1 cm^3) est acidifiée par l'acide acétique, on ajoute deux gouttes de réactif puis, sans mélanger, dix gouttes d'ammoniaque, il se forme plus ou moins rapidement un anneau :

Violet : indols, thiols, (thiomalates par exemple).

Les métaux lourds peuvent masquer la fonction thiol : dans le cas de l'allochrysine, l'or est précipitable par le magnésium en milieu légèrement chlorhydrique ; la réaction nitro-prussique sera effectuée sur le filtrat neutralisé.

Carmin, rouge, orangé : suivant les concentrations :

créatinine, cétones, alcaloïdes cétones (18) ; lobéline, eubine, dicodid, dilaudid, eucodal ; Priscol, Privine (dérivés de l'imidazoline).

Vert ou bleu vert :

Résorcinol, réducteurs divers.

II. — REACTION DE LEGAL ET SA MODIFICATION

A 5 cm^3 de solution on ajoute cinq gouttes de réactif et cinq gouttes de lessive de soude, on note une coloration :

Jaune verdâtre : pyrrole

Rouge : créatinine, hydrazine (rouge vineux), arsénobenzols (rouge orangé), cétones.

Violette : indol, thiols.

Orangée : acétol (17, 1, 199).

Noire : alpha-aminothiazol.

On divise en deux parts :

1° La première est immédiatement acidifiée par cinq gouttes d'acide acétique on obtient une coloration :

Rouge : Groupements $-CH_2-CO-R$ où R est de l'hydrogène ou un radical aliphatique : aldéhydes et cétones.

Il peut y avoir une cyclanone (cyclohexanone, alcaloïdes cétones).

L'acétol donne une coloration violacée (17, 1, 199).

Bleue : groupement $-CH_2-CO-Ar$ ou Ar est un radical aromatique (cétones), (*).

Hydrazides, réducteurs divers, résorcinol, indol.

Bleue puis *rouge :* pyrrole (voir 17, 1).

(*) Cf. Denigès Bul. Soc. Pharm. Bordeaux 1896 p. 161.

2° *Les phénomènes précédents n'ayant pas été observés :*

La deuxième part est abandonnée vingt à trente minutes à la température ordinaire. On observe une coloration :

Faible ou nulle :

a) passant au rouge orangé par acidification et soluble dans l'alcool amylique : paraaminosalicylates.

b) passant au bleu ou au vert par acidification : de nombreux réducteurs donnent ainsi des traces de bleu de Prusse sans gros intérêt.

Orangée : passant au rouge orangé par acidification, cette coloration est soluble dans l'alcool amylique : nesdonal.

Est insoluble dans l'alcool amylique : méthionine.

III. REACTIONS NITROPRUSSIQUES EN MILIEU ALCOOLIQUE

A 1 cm^3 de solution de quelques mg. de substance dans l'éthanol on ajoute 1 goutte de réactif nitro-prussique et 1 goutte de lessive de soude. On attend quinze à trente minutes ; des cétones stéroïdes (testostérone, progestérone, désoxycorticostérone) donnent un précipité orangé et par addition d'une goutte d'acide acétique, une coloration rose partiellement soluble dans l'alcool amylique après dilution par l'eau.

Remarque :

L'acidification peut aussi être faite par l'acide chlorhydrique, on obtient généralement des teintes plus nettes.

REACTIONS COMPLEMENTAIRES

Nous groupons sous ce titre quelques réactions qu'on utilise surtout lorsque la marche générale aura fourni des résultats insuffisants ou lorsqu'il s'agit de confirmer une probabilité.

I. — ACIDE NITRIQUE

1° On mélange 1 cg. de substance avec cinq gouttes d'acide nitrique ; parmi les très nombreux corps donnant ainsi des réactions colorées on peut noter :

Coloration rouge : phénacétine,

roténones (vire au bleu par HONa).

et parmi les corps présentant les réactions des alcaloïdes : apomorphine, morphine, antipyrine.

Brucine (vire au violet par Cl^2Sn).

2° On prépare un second mélange qu'on évapore au bain-marie ainsi que le premier. Les résidus d'évaporation sont :

Verts : héroïne.

Violet : antipyrine.
Rouge : éserine.
Jaune ou *orangé :* très nombreuses substances.

3° A l'un des résidus on ajoute une goutte d'ammoniaque, on obtient une coloration :
Jaune orangée : cycles nitrables.
Verte : ésérine.
Carmin : dérivés puriques.

4° A l'autre résidu on ajoute une goutte de potasse alcoolique qui donne une coloration :
Bleue : dérivés puriques.
Violette : atropine, hyosciamine.
Rouge violacée : strychnine, yohimbine. La cocaïne donne une odeur de menthe.

5° A ce dernier essai on ajoute encore deux gouttes d'acide azotique, on évapore et on calcine. Les cendres pourront servir à vérifier la présence de quelques éléments : métaux, P, As, Sb.

II. — ACIDE SULFURIQUE

Ici aussi les réactions sont multiples et seulement utiles quand on a une idée de la nature du produit. Pour quelques alcaloïdes, hétérosides, carbures cycliques voir : (17 ; 1, 340 à 344).

A titre documentaire voici une courte liste de corps donnant des réactions assez nettes.

1° On mélange soigneusement 5 cg. de substance avec 8 cm^3 d'acide sulfurique, on observe des colorations qui doivent attirer l'attention sur les corps suivants (nous avons placé dans la colonne de droite les substances présentant les réactions des alcaloïdes) :

A — *Colorations :*

Rouge : salicoside.	vératrine (fluorescence verte)
stérols	papavérine
	néo-antergan
Orangée :	thébaïne
Bleue ou violette : carotènes	papavérine
vitamine A	chélidonine
Jaune : picrotoxine	narcotine, narcéine, thébaïne
santonine (à chaud)	

B — *Fluorescence :*

Surtout visible par dilution d'une partie du mélange.

Folliculine	quinine, quinidine

2° On divise en quatre parts :

a) A la première on ajoute une goutte de formol. Les principaux

alcaloïdes de l'opium donnent des colorations violacées ; au bain-marie l'apomorphine donne une teinte verte (17, 1, 242).

b) A la deuxième part on ajoute un cristal de bichromate de potassium :

Coloration violette :

Acétanilide	strychnine
Picrotoxine	yohimbine

Pour la pilocarpine et la gelsémine la coloration vire au vert.

c) A la troisième part on ajoute 0,1 cm^3 de solution d'acide gallique au dixième dans l'alcool, on porte au bain-marie. Une solution verte puis bleue décèle le groupe ether-oxyde méthénique (29) (*).

Apiol	Alcaloïdes de l'hydrastis
Pipéronal	Narcotine, Dilvasène

d) A la quatrième part on ajoute un peu d'eau bromée, parmi les corps possibles on retiendra le Digitoxoside (coloration violet-rouge) et l'acotinine (rouge brun).

3° *Recherche du groupe acétyle.*

20 cg. de substance sont traités par 2 cm^3 d'éthanol et 1 cm^3 d'acide sulfurique, on porte à ébullition, on bouche le tube ; une demi-heure après on recherche l'odeur d'acétate d'éthyle (33).

Principaux corps médicamenteux acétylés : acétanilide, aspirine, stovarsol, héroïne, acétyltanin, albucid (S), salophène, antergan.

Dans cette opération les anilides sont hydrolysés et l'on peut chercher la base dans le liquide après neutralisation (Perkin).

III. — REACTIF AU SULFATE MERCURIQUE

Le réactif de Denigès au sulfate mercurique s'utilisera surtout pour les substances n'ayant pas donné de réactions nettes dans l'analyse générale. On effectuera deux essais :

1° On traite à froid, puis à chaud quelques mg. de substance par 2 cm^3 de réactif, on précipite ainsi, sous des formes diverses :

Aldéhydes et polymères, alcools tertiaires, cétones, phénols, carbures éthyléniques, dérivés terpéniques.

2° On traite 2 cm^3 de solution ou suspension aqueuse par deux gouttes de réactif, on a à froid ou à chaud :

a) *Un précipité :*

Blanc : acide urique,

barbituriques, à identifier par les réactions de Denigès (4) et de Fabre (10). Ce précipité est soluble dans ClH.

Gris (réduction) : réducteurs divers : acide ascorbique, formiates...

(*) On peut réaliser la réaction de Labat même avec des corps qui se colorent par l'acide sulfurique seul (Pipérine), à condition d'opérer sur une prise d'essai très faible.

b) *Une coloration :*

Rouge orangé : il s'agit généralement du novarsénobenzol ou de la cryogénine.

3° Dans le cas d'un essai négatif on peut ajouter quelques gouttes de solution de nitrite de sodium et faire bouillir, on obtient ainsi la réaction de Millon avec les composés phénoliques, les amines primaires aromatiques (paraaminobenzoates) qui sont ainsi transformées en phénols.

IV. — ACIDE NITREUX

L'acide nitreux est utilisé classiquement pour la détection des amines et des corps facilement nitrosables (40, pp. 111 à 115).

1° *A froid.*

On verse goutte à goutte 2 cm^3 de NO2Na N dans un mélange de 2 cm^3 de ClH 2N et de 0,1 gr. de substance à analyser, on vérifie qu'il y a excès de NO2Na à l'aide du papier ioduro-amidoné. Dans le cas d'une substance peu soluble à froid dans ClH 2N on a intérêt à faire bouillir la suspension puis à refroidir rapidement avec de la glace, on obtient des micro-cristaux entrant plus facilement en réaction.

On peut observer :

A) *Une coloration* (parfois fugace) (*).

Verte : antipyrine.

Violette : pyramidon, gonacrine (vire au brun et précipite).

Orangée : dérivés phénoliques, arsénophénols.

Variable : polyarylamines, dérivés de la dibenzoparathiazine.

B) *Un précipité ou un louche.*

Soluble dans l'éther : amines secondaires ; octométine.

Insoluble dans l'éther : mais passant au vert par addition de soude; amines tertiaires non substituées en para.

La phénylhydrazine donne aussi un précipité.

C) *Rien de notable.*

On divise en deux parts :

La première traitée par la soude donne une coloration verte : amine tertiaire.

La seconde traitée par une solution alcaline de bêta-naphtol donne une matière colorante : amines primaires.

Remarque : Les aminophénols donnent ainsi une matière colorante : par exemple l'acide paraaminosalicylique donne une coloration orangée.

2° *A ébullition.*

On porte à ébullition et on détruit l'excès d'acide nitreux par un peu d'urée ou de sulfamate d'ammonium. On peut alors rechercher

(*) L'acide nitreux libère l'iode des iodures et de quelques dérivés iodés organiques.

les fonctions phénols éventuellement formées aux dépens des fonctions amines primaires, par le réactif de Millon (37). Une autre part est traitée par la soude et l'ammoniaque donne des colorations jaune-orangées avec les corps facilement nitrosables (phénols).

V. — ACIDE PICRIQUE

Il précipite de nombreuses bases organiques en donnant parfois des micro-cristaux caractéristiques (31).

En milieu alcalin, les réducteurs donnent du picramate orangé :

En milieu alcoolique et alcalin les lactones (santonine) donnent des les cyanures de l'isopurpurate rouge orangé.
colorations orangées ; on utilisera une goutte de solution d'acide picrique et une goutte de lessive de soude pour un cm^3 de solution alcoolique de la substance à analyser.

VI. — RECHERCHE DES ACIDES ORGANIQUES

Dans le cas d'un corps nettement acide, d'un sel (présence d'un métal, de l'ion ammonium ou d'une base organique) ou encore d'un sel résultant de la saponification, il y a lieu de chercher les acides organiques qui n'auraient pas été décelés.

Après isolemnt, les déterminations du pK (pH de demi-neutralisation) de l'équivalent acidimétrique, peuvent être utiles. En général la marche indiquée dans le Précis de Chimie analytique de Denigès, Chelle, Labat, est suffisante. Si l'isolement s'avère difficile on opèrera sur la solution débarrassée des métaux lourds et des bases organiques. (Voir plus loin : exemples d'analyses.)

VII. — NOTES SUR LA DETERMINATION

On pourra, dans ce cas, compléter l'analyse comme suit :

1° *Saponification :*

D'UN LIQUIDE ORGANIQUE NEUTRE NON HYDROSOLUBLE

L'essai de saponification par la lessive de soude, qui est préférable pour la recherche des alcools volatils (voir plus haut groupe de l'hydroxyde de sodium), peut donner de trop faibles rendements, il y a donc lieu d'exécuter un nouvel essai en chauffant quelques gouttes du liquide à analyser avec 2 cm^3 de solution alcoolique de potasse qui permet la saponification complète des esters. Au cours de cet essai les dérivés trihalogénés au même carbone subissent la fusion alcaline comme il a été indiqué plus haut. Le sulfure de carbone est transformé en xanthogénate de potassium : la solution neutralisée précipite en jaune par les sels cuivriques, en violet par le réactif sulfomolybdique de Denigès.

2° *Action de l'Iode.*

A 1 cm^3 de liquide on ajoute avec précaution un peu d'iode pulvérisé (le pinène donne une réaction violente). Si l'iode se dissout en donnant une solution violette, il s'agit en général d'un corps non oxygéné ; dans le cas contraire, la solution est généralement brune. Cet essai est réalisable malgré d'importantes pertes par volatilisation de l'iode avec des solides facilement fusibles : le paradichlorobenzène fondu donne une solution violette par addition d'iode.

3° *Réactions diverses.*

a) Les carbures aliphatiques ne sont pas identifiables par des réactions simples, il convient d'utiliser des méthodes physiques. Les carbures cycliques donnent des colorations avec l'acide sulfurique formolé. (Voir le tableau de Denigès 17 ; I, 334).

b) Les éthers-oxydes aliphatiques sont difficiles à identifier par voie chimique, les plus simples sont solubles dans l'acide chlorhydrique concentré (par formation de sels d'oxonium) et précipitent par dilution. On peut les scinder par la méthode de Zeizel. Les éthers-oxydes mixtes sont partiellement hydrolysés par ébullition prolongée en milieu acide. Le vératrole donne la réaction phospho-nitreuse (voir troisième partie).

c) Les dérivés forméniques dihalogénés sur deux carbones voisins donnent la réaction résorcinique (17 ; I, 230).

Pour les autres dérivés halogénés, consulter la littérature.

EXEMPLES DE DETERMINATION

Exemple I.

Nous avons noté les propriétés suivantes résumées ci-dessous : Substance azotée, blanche, très fusible, partiellement sublimable, décomposée à chaud en donnant une odeur désagréable ; très soluble dans l'eau en donnant une solution de pH voisin de cinq, calcinable sans résidu.

Le chlorure ferrique donne une intense coloration violette, il peut donc s'agir d'un salicylate, d'un phénol, du pyramidon, ou plutôt d'un sel de ce dernier à cause du pH de la solution aqueuse.

La solution iodo-iodurée faible donne une coloration violette.

La solution iodo-iodurée forte donne un précipité brun. La présence de pyramidon est probable.

L'hypobromite de sodium donne une coloration orangée, une odeur aromatique rappelant le nitrobenzène.

Le sulfate cuivrique donne un précipité bleu soluble dans un excès de réactif, en présence d'eau oxygénée une coloration bleu-violette (due au pyramidon) puis verte (acide organique probable). On est donc conduit à déplacer l'acide organique par un acide minéral par

exemple l'acide phosphorique à ébullition. L'acide est ensuite extrait par l'éther et isolé par évaporation du solvant. Il est non azoté ; calciné en présence de soude, il donne une odeur de thym ; sa solution aqueuse donne un précipité chamois par le chlorure ferrique. On doit songer à l'acide camphorique qu'on identifie en recherchant dans la littérature ses propriétés physique (point de fusion) et chimiques (équivalent acidimétrique, formation de phtaléines camphoriques).

La substance soumise à l'analyse est donc du *camphorate de pyramidon.*

Exemple II.

Poudre blanche insipide donnant par chauffage une odeur rance puis des cendres jaunes à chaud, blanches à froid. La substance est insoluble dans l'eau, soluble dans la lessive de soude en donnant une odeur de savon. Le réactif cuivrique à chaud donne une couleur verte. Il s'agit donc vraisemblablement d'un savon de zinc. On vérifie cette hypothèse :

1° En recherchant le zinc dans la solution chlorhydrique des cendres (ferrocyanure de potassium et réaction de Montéqui).

2° En isolant l'acide gras pour en déterminer les constantes (point de fusion et indice d'iode). Il s'agissait de l'*oléate de zinc* commercial.

Autres exemples.

Corps proposés	*Réactions de détection*	*Réactions d'identification*
Arrhénal	Calcination	Diverses : Cl^2Hg Voir aussi (26)
Résorcinol	Chlorure ferrique HONa + $CHCl^3$	Réactions de Denigès
Chlorhydrate d'ephédrine	$SO4Cu$ en milieu alcalin $NO3Ag$	Réactions indiquées au Codex 1937
Véronal	Propriétés acides $SO4Hg$	Réaction microcristalline Réaction de Parri
Santonine	$SO4H2$	KOH alcoolique Réaction picrique des lactones
Glycérophosphate de manganèse	Chauffage : acroléine Présence de P et Mn	Réactions classiques Voir aussi [41]
Saccharose	Chauffage : odeur de pain brûlé HONa ; hydrolyse acide	Réaction cobaltique Glucosasone après hydrolyse
Formiate de calcium	Flamme, spectre ; Cl^3Fe $SO4Hg$	Réactions classiques formiate d'éthyle...

Salicylate de pyramidon	Solution : pH = 5 ; Cl^3Fe I + IK ; NO2Na + ClH	Isolement des composants (Cf. exemple I).
Carbonate de quinidine	I + IK ; $SO4H2$; fluorescence	Réaction de la thalleioquinine Insolubilité de l'iodhydrate
Acide urique	SO^4Hg réaction de la murexide	Réaction microchimique
Rhodine	Saponification, Cl^3Fe	Réactions des composants
Nucléinate de manganèse	Présence de P, N, Mn	Recherche des pentoses
Métavanadate de sodium	Calcination prolongée résidu noirâtre $Cl^3Fe + H^2O^2$: coloration due à H202	Ferrocyanure + ClH $SO4H2 + {}^7n$ Réactions de Na

Ces exemples sont extraits des déterminations que nous avons effectuées sur des corps dont nous ignorions l'identité ; on y voit l'utilité des essais préliminaires et des réactions de détection. La durée de l'analyse est très variable ; dans les exemples indiqués elle a oscillé entre quelques minutes (chlorhydrate d'éphédrine) et huit heures (santonine). Nous avons signalé le métavanadate de sodium qui nous avait été proposé bien qu'il appartienne à la chimie minérale afin de montrer qu'aucun phénomène ne doit être négligé, quitte à en rechercher l'explication après achèvement de l'analyse.

Lorsqu'un certain nombre de caractères analytiques ont été décelés, il est essentiel de se référer aux traités de pharmacie chimique afin d'éviter oublis et confusions ; *on consultera donc les listes de corps d'une même famille* (par exemple alcaloïdes-cétones, dérivés iodés, arséno-benzols, sulfamides...) *et leurs réactions spécifiques.*

DETECTION DE QUELQUES NOYAUX ET FONCTIONS PAR DES TECHNIQUES SIMPLES

Double liaison { Fixation du brome (40, p. 74), de l'iode
Bromuration et réaction résorcinique (17 ; I, 230)

Alcools simples Méthode de Denigès (17, 1, 184)

Polyalcools { Formations de complexes cuivriques
Oxydation bromique

Aldéhydes	Résinification par HONa Réduction des liqueurs cupropotassiques Réaction de Shiff
Cétones	Réactions de Legal
Oses	Coloration par HONa à chaud Propriétés réductrices
Osides	Propriétés réductrices après hydrolyse
Acides organiques	Solubilité dans CO_3Na_2 à 10 % Coloration des sels cuivriques Tableaux dichotomiques in (17 ; 1, 233)
Esters éthyliques	Formation d'acétate d'éthyle par l'anhydride acétique en présence de SO_4H_2
Esters de l'acide acétique	Réaction précédente inversée
Dérivés trihalogénés au même C.	Scission alcaline
Fonction éther - oxyde méthylénique	Réaction de Labat
Thiols	Coloration par le nitroprussiate de sodium
Di-sulfures	Formation de sulfure de plomb
Acides sulfiniques	Oxydation par l'iode (décoloration du réactif)
Amines	Action de l'iode, de l'hypobromite de sodium
Polyamines	Complexes cuivriques
Amino-acides et dérivés	Complexes cuivriques
Barbituriques	Complexes mercuriels
Carbures cycliques	Coloration par l'acide sulfurique formolé (17-1) Nitration
Phénols Naphtols Hydroxyquinoléines	Coloration par le chlorure ferrique

Amines primaires	Diazotation Coloration par l'hypobromite de sodium Passage à la fonction phénol par NO2H
Amides Amino-acides Sulfamides	Coloration par l'hypobromite de sodium
Cétones	Coloration par le picrate de potassium en milieu alcoolique Réaction de Legal ou ses variantes
Oxyanthraquinones	Réaction de Borntraeger
Hydrazides	Coloration par les oxydants
Dérivés piperidiques Dérivés pyridiques	Réaction de Spaku
Dérivés de la dibenzo-parathiazine	Coloration par action des oxydants
Dérivés puriques	Réactions de la murexide
Bases complexes (alcaloïdes)	Précipitation par le réactif iodo-ioduré. Recherche des fonctions phénol, cétone, des noyaux pyridique et pipéridique comme il est rappelé plus haut.

Des indications bibliographiques de tableaux dichotomiques pour la détermination de divers corps présentant un même groupe fonctionnel sont données dans le texte.

DEUXIEME PARTIE

Analyse des mélanges

Dans les préparations pharmaceutiques complexes on se borne généralement à la recherche de quelques corps importants soit qu'ils permettent de caractériser un médicament galénique officinal, soit qu'ils possèdent une activité pharmacodynamique importante.

En effet. la méthode de Staudinger (40), valable pour des mélanges de substances en quantités à peu près égales est généralement en échec pour les médicaments complexes riches en excipients et correctifs. Nous avons constaté que la méthode étudiée précédemment permet fréquemment d'identifier un corps, on cherche à éliminer ce dernier et l'on recommence l'analyse sur le mélange ainsi traité.

On opère ainsi, notamment, dans le cas de mélange de produits organiques et inorganiques.

I

MELANGES SOLIDES

L'examen microscopique permet de détecter les corps organisés qui seront identifiés par les techniques de la micrographie (1-38 bis). Si le mélange renferme des substances amorphes ou cristallines on cherche à les dissoudre dans divers solvants (eau, ClH 2N, HONa 2N) solvants organiques) afin de les soumettre aux essais préliminaires, puis à l'analyse générale. Les cristaux existant normalement dans les poudres végétales sont constitués par de l'oxalate et rarement par du sulfate calcique.

Pour les mélanges lipidiques (suppositoires) voir plus loin (3^{e} groupe). Les mélanges pâteux (extraits) et solides non facilement pulvérisables (pilules) seront dissociés dans l'eau ou l'alcool, le résidu fera l'objet de l'examen microscopique que nous venons de signaler, la solution sera examinée comme les mélanges liquides alcoolo-aqueux ainsi que nous allons l'indiquer.

II

MELANGES LIQUIDES

Aux essais préliminaires usuels on ajoutera l'agitation en tube bouché pour détecter la facilité d'obtention des mousses. Puis on classera les mélanges en quatre groupes.

Premier groupe : Mélanges aqueux ou alcoolo-aqueux.

On y recherchera surtout :

1° *Les essences :* par examen olfactif ; on peut les entraîner à la vapeur qui entraîne aussi phénol, crésol, thymol... (ce dernier même en milieu alcalin).

2° *Les acides organiques étherosolubles* après acidification. On retrouve ainsi les acides cinnamique, benzoïque, salicylique... et surtout l'acide méconique dont la présence implique la recherche des préparations opiacées.

Notons que l'éther peut dissoudre aussi des tanins et les oxyméthylanthraquinones (faire la réaction de Borntraeger).

3° *Les bases organiques* par l'éther, puis le chloroforme après alcalinisation par l'ammoniaque. Il est souvent utile de purifier les bases extraites avant d'effectuer leurs réactions spécifiques (*).

4° *Corps neutres.* Les plus importants à rechercher sont les hétérosides cardiotoniques par extraction chloroformique après défécation plombique.

Remarque. On a toujours intérêt à effectuer une évaporation au bain-marie et à soumettre le résidu aux essais préliminaires.

Deuxième groupe : Mélanges sirupeux

On utilisera les mêmes techniques. L'élimination complète de l'alcool éventuel par distillation est illusoire (sauf dilution considérable incompatible avec l'analyse rapide). Les alcaloïdes peuvent aussi être extraits par la méthode d'Ogier et Kohn-Abrest (35)

Remarque. Ne pas oublier la recherche du glycérol. On peut éliminer le saccharose par la méthode de De Coquet (19).

Troisième groupe : Mélanges lipidiques

On tentera de séparer :

1° *Les essences* par l'alcool à 90° qui peut aussi dissoudre des alcaloïdes, des pigments, les huiles de ricin et de croton.

2° *Les bases organiques.* Par l'eau acétique et filtration sur filtre mouillé dans la solution obtenue on peut chercher les alcaloïdes. Une prise d'essai importante est nécessaire (pommades, suppositoires, fondue au bain-marie). Voir aussi (36). On effectuera aussi une saponification soit par la lessive de soude, soit par la potasse alcoolique comme nous l'avons indiqué.

L'insaponifiable pourra être extrait par le chloroforme ; on évapore. le résidu dissous dans l'éthanol servira à la recherche des cétones stéroïdes (voir groupe de nitroprussiate de sodium).

Remarques :

1° En général, la vitamine A et le carotène sont directement décelables en solution huileuse par la réaction de Carr et Price.

2° Ne pas oublier la recherche des corps minéraux (iode, phosphore....) ainsi qu'il est indiqué dans les traités de Pharmacie galénique.

Quatrième groupe : Mélanges de liquides organiques non hydrosolubles

1° On extrait les corps acides et les bases par HONa 2N et ClH 2N ; ces solutions extractives sont soumises à l'analyse générale après isolement ou purification si besoin.

2° Le liquide restant est traité comme un liquide pur non hydrolysable afin d'en déterminer au moins un constituant, on cherche ensuite à éliminer ce dernier ce qui n'est pas toujours possible ou nécessite des opérations physiques longues.

Toutefois, si une partie est facilement volatile on peut tenter une distillation pour analyser séparément résidu et distillat.

III

EMULSIONS ET SUSPENSIONS

On tente de détruire les émulsions et suspensions par centrifugation ou divers solvants afin de séparer les phases et de ramener le problème aux cas précédents.

EXEMPLES DE DETERMINATION DE MELANGES

Exemple 1 :

Poudre légèrement jaunâtre, partiellement hydrosoluble. Chauffée, elle donne une odeur d'acroléine, calcinée elle fournit des cendres blanches à froid, jaunes à chaud constituées par de l'oxyde de zinc.

Soumise aux réactifs généraux la substance donne à chaud une odeur de savon. On tente donc de déplacer les acides gras par SO_4H_2 dilué on isole ainsi un acide présentant les propriétés de l'acide stéarique.

Une partie de la solution sulfurique est, après filtration, traitée selon la méthode générale : l'hydroxyde de sodium donne en excès et à chaud une coloration jaune ; le réactif cupro-tartrique est légèrement réduit, il s'agit donc probablement d'un oside partiellement hydrolysé.

(*) La lobéline et la colchicine sont directement extraites par le chloroforme.

Une seconde part de la solution acide est portée au bain-marie bouillant pendant quinze minutes, on constate l'apparition d'un pouvoir réducteur considérable. On tente sur l'hydrolysat la formation d'osazone : on obtient uniquement la présence de saccharose dans le mélange initial par la réaction cobaltique de Papasogli (17, 1, 223) et par la réaction de Sélivanof (qui caractérise les cétoses).

Le mélange était donc composé de stéarate de zinc et de saccharose.

Exemple 2 :

Liquide incolore sirupeux, sucré, légèrement amer, hydromiscible.

Sont positives les réactions suivantes :

Solution iodo-iodurée : précipité brun (base organique).

Soude à chaud : coloration jaune (osides, oses).

Solution cuivrique en milieu tartro-alcalin : réduction, beaucoup plus forte après hydrolyse acide.

D'autre part le nitrate d'argent ne donne pas de précipité :

On extrait les alcaloïdes, on passe au chlorhydrate, la solution évaporée au bain-marie donne des cristaux prismatiques rayonnant autour d'un centre.

La recherche successive des alcaloïdes conduit à identifier la codéine. (En réalité on y avait ajouté du glycérol qui a échappé à l'analyse, c'est pourquoi nous avons noté la remarque concernant ce polyalcool dans le deuxième groupe, mélanges sirupeux.)

Le médicament soumis à l'analyse est du sirop de codéine.

Exemple 3 :

Médicament liquide en deux couches dont l'une est organoleptiquement très riche en salicylate de méthyle.

1° *Couche salicylée.*

Lors de l'analyse générale l'addition de soude a donné du salicylate de sodium peu soluble dans ces conditions.

L'odeur du salicylate a disparu pour faire place à l'odeur du chloroforme ou du bromoforme. Un halogène avait d'ailleurs été détecté lors des essais préliminaires par la méthode de Belstein.

Il suffisait donc de poursuivre l'ébullition avec un excès de soude pour provoquer la scission alcaline. Le liquide acidifié par l'acide sulfurique donnait un précipité d'acide salicylique, le filtrat renfermant du chlorure et du formiate de sodium.

2° *Couche non salicylée.*

Elle a dissout en réalité suffisamment de salicylate de méthyle pour en posséder l'odeur ; mais l'addition de soude donne une odeur très nette de safran, il est donc logique de rechercher les principaux constituants du laudanum.

Les recherches de l'acide méconique et de la crocétine sont positives.

De même le résidu d'extraction des alcaloïdes donne la réaction de Denigès au réactif cupro-ammoniacal (17, 1, 264 ; 32).

Le médicament soumis à l'analyse était donc un mélange de chloroforme, de salicylate de méthyle et de Laudanum.

Exemple 4 :

Liquide sirupeux rouge brun clair, renfermant les ions SO^4, Na Mg décelables directement (recherche des ions) par les réactions usuelles.

1° *Le chlorure ferrique* donne un précipité chamois, on doit donc penser à l'acide benzoïque.

En effet l'acidification du liquide à analyser fournit un précipité blanc que l'eau oxygénée en présence de sulfate cuivrique oxyde partiellement en acide salicylique.

2° *Le réactif iodo-ioduré* donne un précipité brun. La recherche des alcaloïdes conduit à la codéine (réaction de Marquis et réaction micro-chimique) (31).

3° L'acide benzoïque extrait par l'éther après acidification a l'odeur du sirop de Tolu, il contient d'ailleurs des traces d'acide cinnamique.

L'ensemble de ces résultats, joint aux caractères organoleptiques rend probable la constitution suivante :

Benzoate de sodium
Sirop de Desessartz
» de Codéine
» de Tolu

Ne disposant que de 30 cm^3 de mélange, la recherche des oxyméthyl anthraquinones et celle de l'émétine sont parfaitement illusoires.

Documents

Nous nous sommes efforcés d'établir une méthode permettant la détermination des médicaments avec le minimum de documents. Le précis de Chimie Analytique de Denigès, Chelle et Labat et le traité de Pharmacie Chimique de Lebeau et Courtois sont particulièrement importants. Un certain nombre de médicaments récents ou peu usités échappant à cette documentation, nous avons réuni dans cette troisième partie quelques caractères analytiques les concernant

Abréviations

col : coloration.
pr : précipité
ch : chauffage.

Les réactifs sont désignés par la formule de leur constituant fondamental. Les réactions négatives ne sont généralement pas indiquées.

Allochrysine

$BrONa$- : col orangée ; pr noir.
$Fe(CN)^5NOK^2$: réaction négative ; il faut précipiter l'or par le magnésium en milieu légèrement chlorhydrique. On alcalinise le filtrat par l'ammoniaque et la fonction thiol est alors facilement identifiable.
$I+IK$: décoloration du réactif, puis pr jaune.

Alpha-Aminothiazol

C'est la base de l'Abadol.
Ch : SH^2.
$BrONa$, $ClONa$: col brune.
$HONa$: col brune à chaud, formation de sulfure de sodium.
$SO^4Cu+H^2O^2$: pr blanc verdâtre.
Réactif cuprotartrique : pr de SCu.
Acide picrique : pr jaune ; $+HONa$: formation de picramate.
Réaction de Legal : avant l'acidification la solution est noire, après acidification elle est bleue-verte ou verte.
Diazotation selon la technique de Marschall : col bleue (34).
Réactif de Nessler : réduction.

Antimoniothiomalates

Cl^3Fe dilué ou SO^4Cu, ou réactif sulfomolybdique : col violette.
$HONa$: pr soluble dans un excès de réactif.
$I+IK$: décoloré ; $+HONa$: pr noir:
SO^4Hg : pr blanc.

Les réactions de la fonction thiol et de l'acide malique (17.1,237) sont positives.

Atophan

$SO^4Cu + H^2O^2$: pr rouge brun.
Réactif de Tanret sur une solution de phénylquinolé'necarboxylate d'ammonium : donne un pr jaune soluble à chaud et recristallisant en pr'smes par refroidissement.

Auréomycine

HONa, ébullition : odeur de savon.
Cl^3Fe : col rouge foncée.
$SO^4Hg + NO^2Na$: col orangée intense t pr.
Réactifs de précipitation des alcaloïdes (acide picrique, I+IK, réactif de Tanret) : pr.

Benzethol (benzoate de diethanolamine)

Cl^3Fe pr chamois, H^2O^2 à chaud : col violette.
SO^4Cu en milieu alcalin : col bleu-violette.
BrONa à ébullition : col jaune.

Chlorétone

HONa à chaud : départ d'acétone ; en présence de résorcinol, col rose.
R. cupro-tartrique : réduction par ébullition prolongée.
SO^4Hg à chaud : pr blanc non immédiat.

Chloromycétine

HONa, ch : col jaune.
BrONa : col orangée intense.
Zn+ClH : réduction en amine facilement décelée par diazotation. On peut doser colorimétriquement.

Citrophène

Cl^3Fe : coloration brune puis violette.
$SO^4Cu + H^2O^2$: col violette.
I+IK : pr noir ou vert, à chaud, coloration violette, en présence de HONa : pr rouge brique.

Cryogénine (Phénylsemicarbazide) et Marétine (toluylsemicarbazide)

Outre les nombreuses réactions classiques, la suivante est très sensible : $SO^4Cu + H^2O^2$: col carmin.

Pour distinguer ces deux corps, on en dissout une parcelle dans un mélange de deux volumes de chloroforme et d'un volume d'alcool à 90°. On évapore sur la lame. La cryogénine donne des microcristaux goupés en oursins, la marétine des lames rhombiques à contour courbe.

Dibenzoparathiazine (Phénégic) et ses dérivés (Diparcol et Phénergan)

Cl^3Fe, $Cl^3Fe + H^2O^2$, $SO^4Cu + H^2O^2$ donnent des colorations rouge-vineuses.
BrONa : col variées suivant les proportions de réactif.
$HONa + H^2O^2$, ébullition prolongée : seul le Phénégic se colore en violet.
Acide picrique : précipite le Diparcol et le Phénergan.

Digitoxoside

R. sulfotitanique : col brune virant au vert par dilution puis au bleu par chauffage.

On peut pratiquer la réaction sur une solution chloroformique : à la limite de cette solution et du réactif il se forme un anneau coloré.

Eucaïne A

Les solutions aqueuses de son chlorhydrate précipitent par I+IK ; HgI^4K^2 acide picrique. Ces précipités sont solubles à chaud.

Les réactions sont négatives avec CrO^4K^2, $FeCy^6K^4$, $SO4Hg$, $SO4H^2$ formolé, Cl^2Hg (ce dernier réactif précipite l'eucaine B).

La réaction de Spacu donne un précipité brun rouge, par addition de chloroforme, ce dernier se colore en rose.

Réactions microchimiques :

1. — Par refroidissement d'une solution chaude de picrate on obtient des touffes d'aiguilles flexueuses.

2. — Une trace de substance traitée par une goutte de réactif cuivrique et une goutte de $SCNNH^4$ en solution saturée donne des cristaux prismatiques mâclés formant des angles rentrants.

Gallanilide

Cl^3Fe dilué : col bleue^e Cl^3Fe concentré : col verte.
HONa : col rouge.
I+IK : col rouge.
BrONa (traces) : col bleu vert.
BrONa (1 volume) : col brune.
SO^4Fe : col violette, + CH^3COONa : col rougeâtre.

Lycétol (tartrate de diméthyl-pipérazine)

ch : odeur de pain brûlé.
Cl^3Fe : pr ocre (à chaud).
BrONa : pr vert clair soluble à chaud.
I+K : pr noir verdâtre, décanté et dilué : solution verte.

Mixiod (acide iodoxyquinoléine sulfonique)

Ch : vapeurs violettes, faire l'essai de Belstein sur ses vapeurs et non sur la substance elle-même.
H^2O^2 : sol orangée décolorée par les acides et les bases.
Cl^3Fe : col verte intense, décolorée par H^2O^2.
SO^4Cu : pr vert.
SO^4Hg : pr jaune.

Nesdonal (éthylisopentyl thiobarbiturate de Na)

Ch : odeur désagréable et dégagement de SH^2.
Cl^3Fe : pr chamois, + H^2O^2 coloration brune à froid.
I+IK : pr blanc soluble dans HONa.
SO^4Cu : pr vert, + H^2O^2 ébullition : agglomérat orangé.
R. Nessler, picrates, réduction.

Réaction de Legal avec acidification différée (voir groupe du nitroprussiate de sodium). Cette réaction est applicable à la recherche du Nesdonal dans l'urine et permet un dosage colorimétrique.

Novamide

(Phénylsulfamide paraaminométhylène - sulfinate de sodium)

$Cl^3Fe+H^2O^2$: col violacée virant au brun.
$SO^4Fe+H^2O^2$: réaction analogue.
BrONa : col orangé.
SO^4Hg : réaction de Nessler : réduction.

Oestrone (folliculine)

On verse sans mélanger 0,5 cm^3 de réactif sulfotitanique sur 0,5 cm^3 de solution alcoolique d'oestrone l'anneau vert fluorescent dû à l'action de l'acide sulfurique est surmonté d'un anneau rose et d'un halo bleuté. Par dilution aqueuse on obtient une solution rose.

Paradichlorobenzène

1. Brûle avec une flamme bordée de vert.
2. Fondu, il dissout l'iode en donnant une solution violette.
3. Bouilli avec NO^3Ag ammoniacal sodique il donne par addition d'acide azotique un précipité blanc.
4. A deux gouttes de sa solution alcoolique on ajoute 2 cm^3 d'acide sulfurique et une goutte de formol, après quelques minutes il se forme un précipité jaune gélatineux.
5. Il est microsublimable en aiguilles ou cristaux très allongés, il est nécessaire, à cause de la volatilité de recouvrir le sublimé d'une goutte d'eau et d'une lamelle pour pouvoir faire l'observation.

Acide para-aminosalicylique

Cl^3Fe : col violette.
ClONa, BrONa, $FeCy^6K^3$ + HONa : col brune-orangée.
I+HONa : pr brun.
Réactif sulfo-titanique : col orangée décolorée par H^2O^2.
Réaction nitro-prussique :

1 cm^3 de solution à analyser, neutralisée,
0,1 cm^3 de nitro-prussiate de sodium à 5 %,
0,1 cm^3 de lessive de soude,

attendre 10 minutes au moins, ajouter 0,1 cm^3 d'acide chlorhydrique, on obtient une coloration rouge orangée soluble dans l'alcool amylique.
NO^2Na + ClH à froid : col jaune ; virant au brun-orangé par alcalinisation.

Pénicilline (Specilline)

Cl^3Fe : pr blanc soluble à chaud, odeur alliacée.
BrONa : décoloré.
SO^4Cu : pr blanchâtre, à ébullition : odeur alliacée.

$SO^4Cu+H^2O^2$: pr brun, odeur alliacée.
I^2+IK : rien, par addition de HONa : odeur ethérée.
SO^4Hg : à ébullition, odeur rappelant le chocolat.

Acide Phénylglycolique

Cl^3Fe dilué : col jaune (acide-alcool).
Cl^3Fe H^2O^2 : odeur d'amandes amères, coloration noirâtre.
$SO^4Cu+H^2O^2$: col jaune et odeur d'amendes amères.
(Voir aussi : Denigès B. SP. Bx 1939 N. 3.)

Penta-méthylène-tetrazol

Ce corps est difficile à identifier. Une goutte de sa solution au centième est traitée par une goutte de solution saturée de chlorure mercurique, on obtient des cristaux que l'on compare à ceux qu'on obtient avec une solution étalon pure de penta-méthylène-tétrazol.

Santonine

Outre les réactions classiques, on peut chauffer légèrement quelques mg de santonine avec 0,5 cm^3 de réactif sulfo-titanique de Denigès on obtient une coloration violette.

Streptomycine (sulfate de Streptomycine Wieth)

Calcination : odeur de Pain brulé.
$SO^4Cu+HONa$: col violet-bleue, à chaud : réduction.
BrONa, ClONa : décomposés.
R. de Nessler : réduit à froid.
Application de la réaction de Papasogli :
1 cm^3 de solution de streptomycine,
2 à 6 gouttes de solution de nitrate de cobalt à 5 %,
3 à 6 gouttes de lessive de soude,
on obtient une coloration violette.

Acide thyminique

Cl^3Fe dilué : pr blanc ; concentré : pr jaune.
SO^4Hg : pr grumeleux soluble dans ClH et NH^3.
SO^4Zn : pr à ébullition, redissolution à froid.

Vitamine B^1

Les solutions chauffées donnent une odeur très spéciale.
$FeCy^6K^3+HONa$: Thiochrome à fluorescence violette, soluble dans $CHCl3$.
$SO^4Cu+H^2O^2$: légère coloration jaune et fluorescence bleue, insoluble dans $CHCl^3$, très nette par dilution aqueuse et disparaissant par addition d'acide minéral. Observée à la lueur du magnésium en combustion la fluorescence est plus perceptible.
Acide picrique : ne précipite que les solutions assez concentrées.

Vitamine B^6

1. $SO^4Cu+H^2O^2$: légère coloration jaune.
2. $I+IK$: pr brun à reflet vert, cristaux allongés pléochroïques.
3. Cl^3Fe : col rouge foncé.

4. R. sulfotitanique : col jaune.
5. A 1 cm³ de solution alcalinisée par une goutte de lessive de soude on ajoute quelques gouttes de réactif cuivrique, on obtient un pr vert.
6. A 1 cm³ de solution on ajoute une goutte de solution diluée d'un sel d'uranyle on obtient une coloration jaune.
   Si la solution à analyser n'est pas trop diluée, l'addition d'une goutte d'ammoniaque donne une coloration jaune orangée.
7. Réaction de Spaku :
   1 cm³ de solution de vitamine B^6,
   VI gouttes de réactif cuivrique,
   I goutte de $SCNNH^4$ saturé,
   On obtient un précipité vert insoluble dans $CHCl^3$.

Vitamine PP

Chauffée en présence de soude elle donne de la pyridine.
BrONa (1 volume pour 1 volume de solution) : pr orangé un peu soluble dans l'éther ou le chloroforme.
I+IK : pr brun à condition d'opérer en milieu acide.
Réaction de Spaku : col verte soluble dans $CHCl^3$ qui s'émulsionne facilement.

Vératrole

1. A 1 cm³ d'acide phosphorique à 85 % on ajoute II gouttes de vératrole et une goutte de nitrite de sodium 0, 1M on obtient une coloration brun verdâtre virant au vert en chauffant. Arrivé à ce stade on ajoute 10 volumes d'eau, il se produit une coloration rouge violette.
2. Le réactif sulfo-titanique donne une coloration violacée.

Caractères analytiques étudiés au cours de ce travail et non encore signalés à notre connaissance

1. Oxydation de l'acide benzoïque en acide salicylique par l'eau oxygénée en présence de sulfate cuivrique.
2. Emploi du ferricyanure de potassium en milieu alcalin comme réactif d'oxydation appliquable aux sulfamides.
3. Application de la réaction micro-cristalline de Denigès à la différenciation de la cryogénine et de la marétine. (*).
4. Mise en évidence de la fonction thiol dans l'allochrysine.
5. Caractères analytiques de l'acide thyminique (réaction zincique).
6. Caractères analytiques du para-dichloro-benzène.
7. Réaction de fluorescence de la vitamine B^1 en milieu neutre ou légèrement acide.
8. Application de la réaction de Papasogli à la streptomycine.
9. Application du réactif sulfo-titanique de Denigès à la recherche des corps suivants :
   œstrone,
   santonine,
   vitamine B^6,
   acide para-aminosalicylique.

(*) Pour plus de détails concernant ces réactions et le dosage du Nesdonal, voir le B.S.P. Bx 1949 n° 1 et 4.

10. Réaction phospho-nitreuse du veratrole.
11. Réactions analytiques des dérivés de la dibenzo-para-thiazine, caractère différentiel du Phénegic.
12. Réaction cuivrique et réaction uranique de la vitamine B^6 (*).
13. Extension de la réaction de Spaku aux dérivés piperidiques :
    lobéline,
    eucaïnes,
    atropine,
    cocaïne,
    Dolosal.
    Application micro-cristalline de cette réaction à l'eucaïne.
14. Acidification différée dans la réaction de Legal :
    en milieu aqueux : Nesdonal, méthionine, para-aminosalicylates ;
    en milieu alcoolique : cétones stéroides. (*)
15. Réactions nitro-prussiques diverses : alpha-aminothiazol, Priscol, Privine.

Bibliographie

Abréviations :

CR : Comptes rendus de l'Académie des Sciences.
J.P.C. : Journal de Pharmacie et de Chimie.
B.S.C.F. : Bulletin de la Société Chimique de France.
B.S.P. Bx : Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux.
A.P.F. : Annales Pharmaceutiques Françaises.
A.C.A. : Annales de Chimie analytique.
U.P. : Union Pharmaceutique.

1. Chavot. — Nouvelles méthodes d'analyse des poudres végétales (Nancy 1938).
2. Delépine. — B.S.C.F. 1940 7.12. p. 905-907.
3. Denigès. — B.S.P. Bx 1900-1947, notamment :
4. 1929 p. 165
5. 1930 p. 49
6. 1934 p. 346
7. 1936 p. 145
8. 1937 p. 73
9. 1938 p. 173
10. 1939 p. 137
11. 1940 pp. 57, 129
12. 1941 pp. 49, 59, 101
13. 1942 pp. 50, 105, 126
14. 1944 p. 57
15. 1946 p. 58
16. 1947 p. 2
17. Denigès, Chelle et Labat. — Précis de Chimie analytique (Paris 1930).
18. Denoel A. — Contribution à l'étude analytique des préparations éphédrinées (Liège 1944).
19. De Coquet B.S.P. Bx 1928, p. 235.
20. Fabre. — J.P.C. t. 26, 1922, p. 241 ; t. 27, 1923, p. 399.
21. Fasciaux. — Les Sulfamides, 1943.
22. M. François et Seguin L. — B.S.C. 1931, t. 49 p. 680.
23. Gauthier. — A.P.F. Décembre 1944.
24. — Golse J. — Etude de quelques méthodes très sensibles de dosage du cuivre.

(Thèse Doct. ès Sciences, Bordeaux 1933).
25. Golse J. — Etude de la réaction de Spaku B.S.P. Bx 1930 p. 209.
26. » Réactions très sensibles des acides arséniques B.S.P. Bx 1925 p. 84.
27. Kergonou. — B.S.P. Bx 1940.
28. Kunz Krauze cité in A.C.A. 1915 n° 11.
29 Labat. — Nouvelles réactions de l'hydrastine, de l'hydrastinine, et de la narcotine B.S.C.F. t. 5 p. 742.
30. Labat. — B.S.P. Bx 1924, p. 148.
31. Maurain. — Constitution à l'étude microchimique des principaux alcaloïdes du Codex (Thèse Doct. Phcie Bordeaux 1941).
32. Magendie. — B.S.P. Bx 1927, p. 157.
33. Malmy. — Diagnose des Médicaments chimiques, Le Français, éditeur, Paris.
34. Notes techniques Spécia.
35. Ogier et Kohn Abrest. — Traité de chimie toxicologique.
36. Ranwez cité in Dorvault L'officine 16me éd. 1923, p. 248.
37. Sanchez. — U.P. 1918.
38. Schulte cité in U.P. Avril 1939.
38 (bis) Souèges. — Analyse micrographique, Paris 1932.
39. Spiro. — Pharmaceutical Journal 1915 II p. 465.
40. Staudinger. — Introduction à l'analyse qualitative organique, traduction française, Dunod 1930.
41. Vitte et Coustou. — B.S.P. Bx 1943 p. 97.
42. Wattiez N. et Sternon F. — Eléments de Chimie végétale, Paris 1942.
43. Weston F. — Manuel pratique d'analyse organique, traduction française, Dunod 1932.
44. Zotier. — U.P. 1910.

Question proposée par la Faculté

LE METABOLISME DES CHAMPIGNONS INFERIEURS

Vu le Doyen,

G. PORTMANN.

Vu bon à imprimer,
le Président,

L. CHELLE.

Vu et permis d'imprimer

Bordeaux, le 18 Février 1950.

le Recteur de l'Académie,

A. MARCHAUD.